

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FUNKTION DER
THROMBOZYTEN UNTER THERAPIE MIT
CLOFIBRAT UND CLOFIBRAT-MAGNESIUM-OROTAT**

Karl Heikamp

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0008

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor : Prof.Dr. N.Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FUNKTION DER
THROMBOZYTEN UNTER THERAPIE MIT
CLOFIBRAT UND CLOFIBRAT-MAGNESIUM-OROTAT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maxilians-Universität
München

vorgelegt von

Karl Heikamp

aus

Dinslaken

1977

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. N.Goossens

Mitberichtersstatter: Prof.Dr. N.Zöllner

Dekan: Prof.Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.4.1977



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Versuchsplanung	7
III. Experimenteller Teil	13
1. Verwendete Labormethoden	13
2. Statistische Methode	17
3. Ergebnisse	20
IV. Diskussion	41
V. Zusammenfassung	48
VI. Literaturverzeichnis	52

I. EINLEITUNG

In der Pathogenese der Arteriosklerose wird den Thrombozyten eine entscheidende Bedeutung zugemessen, insbesondere bei der Bildung arteriosklerotischer Plaques mit den darin enthaltenen Einlagerungen (HESS (21), FROST (17), SCHULZ (44)).

In entsprechenden Untersuchungen fanden sich enge Beziehungen zwischen erhöhten Blutfettwerten, sowohl beim Cholesterin als auch bei den Triglyceriden, und verstärkter Aggregationsneigung sowie gesteigerter Adhäsivität der Thrombozyten - RENZENBRINK (39), MORGENSTERN (30), PFLEIDERER (36).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Thrombozyten nach Infusion einer Fettemulsion zeigten eine starke Fettphagozytoseaktivität der Thrombozyten. Gleichzeitig traten Veränderungen an der Thrombozytenmembran auf, die ursächlich an der dabei beobachteten sog. viskösen Metamorphose, d.h. Quellung der Thrombozyten, Bildung von Pseudopodien und Entstehung von Thrombozytenaggregaten (BETTEX-GALLAND (4)), beteiligt zu sein schien mit der Folge des Anhaftens dieser Thrombozytenaggregate an Endothelläsionen oder geschwollene Endothelzellen - SCHULZ, H. (44).

Tierversuche mit cholesterinreicher Ernährung ergaben darüberhinaus in ihren elektronenmikroskopischen Befunden deutliche Hinweise dafür, daß die fettbeladenen Thrombozyten sich mit ihrer 'Last' in die wandadhärenten Auflagerungen, v.a. in den

großen Gefäßen, einbringen. Hier besteht dann die Möglichkeit einer Organisierung zu arteriosklerotischen Plaques - FROST (17).

BREDDIN 1968 (8) sowie BREDDIN und BAUKE 1965 (7) berichteten über deutlich gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Blutplättchen und erhöhte Thrombozytenadhäsivität bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener obliterierender Arteriopathie.

Unter den angeführten Aspekten betrachtet stellt sich die Beantwortung der Frage nach den Wechselwirkungen der verschiedenen Faktoren bei der Pathogenese der Arteriosklerose als schwierig dar, es muß jedoch zumindest bei der Konstellation Fettstoffwechselstörung mit obliterierender Arteriopathie an einen 'circulus vitiosus' gedacht werden, den es notwendig zu durchbrechen gilt.

In diesem Zusammenhang sind wohl Untersuchungen zu sehen, bei denen nicht nur der normalisierende Effekt von Clofibrat auf den gestörten Fettstoffwechsel, sondern auch dessen Wirkungen auf die Thrombozytenfunktionen untersucht wurden - (2), (3), (9), (10), (13), (18), (20), (28), (40), (42), (46).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind nicht einheitlich und außerdem in ihrer Vergleichbarkeit eingeschränkt, weil sie sowohl von den angewandten Methoden als auch von den Versuchsbedingungen her differente Ansätze zeigen. Zusammenfassend läßt sich aber doch ein positiver Effekt von Clofibrat auf die Thrombozyten im Sinne einer Abnahme von Adhäsivität und Aggregationsneigung unter der Therapie fest-

stellen - (2),(9),(18),(40),(46).

Wir haben zur Bestimmung der Aggregationsneigung der Thrombozyten die Methode nach BREDDIN und BAUKE (7) verwendet, bei der das Ausmaß der irreversiblen Aggregation der Thrombozyten gemessen wird.

Die Plättchenadhäsivität untersuchten wir nach einer Methode von BREDDIN (6) .

Unter Adhäsivität ist dabei das Anhaften von Thrombozyten an blutfremden Oberflächen, einschließlich fremden Zellmaterials, in vivo auch an der verletzten oder intakten Gefäßwand zu verstehen - BOUAMEAUX (5), WITTE (52).

BREDDIN (8) bezeichnet die irreversible Aggregation der Thrombozyten als Agglutination und versteht darunter das Zusammenballen der Thrombozyten, welches mit dem Verlust der physiologischen Plättchenfunktion einhergeht. Die mehr morphologische Definition von FONIO (14) beschreibt die Agglutination als das irreversible Haften der Plättchen untereinander durch die Verflechtung ihrer Pseudopodien.

Über den schon bekannten Ansatz der Untersuchung der Auswirkungen einer Therapie mit Clofibrat auf die Thrombozytenfunktionen von Patienten, die an obliterierender Arteriopathie oder an Hyperlipidämien und obliterierender Arteriopathie leiden, hinaus (zuletzt bei SCHMÖTZER, G. (43)) ist in der vorliegenden Arbeit ein Kombinationspräparat von Clofibrat und Magnesium - Orotat den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen worden, mit der Fragestellung nach differenten Wirkungen, insbesondere

auf die Thrombozytenfunktionen.

Magnesium-Orotat, als Therapeutikum bei Lebererkrankungen angewandt, zeigte in verschiedenen Untersuchungen deutliche Effekte auf die Blutfette im Sinne einer antihyperlipidämischen Wirkung - VILLANYI (49), ROMMEL (41), KELLEY (22). Außerdem wird eine Auswirkung auf Blutgerinnung und Thrombozytenfunktionen über die sog. Fremdelektrolytwirkung der Magnesiumionen diskutiert - VILLANYI (49).

Magnesium-Orotat ist das Magnesiumsalz der Uracil-4-Carbonsäure und stellt ein Intermediärprodukt der Pyrimidinsynthese und damit der Biosynthese der Nukleinsäuren da. Dabei bestehen im sog. Pentose-Pathway wichtige Funktionen der Orotsäure im Biosyntheseweg von Polysacchariden und Phospholipiden - ROMMEL (41), VILLANYI (49). Magnesiumionen wirken einerseits fermentkatalytisch im Kohlenhydratstoffwechsel, andererseits über die sog. Fremdelektrolytwirkung auf das Calciumionen-Angebot für die Gerinnungskaskade - VILLANYI (49).

Die Senkung des Lipoproteinspiegels im peripheren Blut nach therapeutischen Dosen von Orotsäure liegt nach den bisher vorliegenden Untersuchungen wohl vor allem in einer Hemmung der Lipoproteinbildung und der Lipoproteinabgabe an der Leber zugrunde, wobei wahrscheinlich eine Verminderung der allgemeinen Phosphorylierungskapazität der Leber unter Orotsäureeinwirkung ursächlich beteiligt ist - KELLEY (22), ROMMEL (41), VILLANYI (49), TAKAHASHI (47), WINDMÜLLER (51).

Clofibrat ist ein synthetisch hergestellter organischer Ester - Alpha-Äthyl-Chlorphenoxyisobutyrat (Regelan^R, Atromid S^R) - dessen pharmakologische Wirkung noch nicht geklärt ist. Es ist allerdings sicher, daß seine lipidsenkende Wirkung nicht auf direkten Eingriffen in Synthese- oder Abbauvorgänge der Lipide beruht.

Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, daß die Chlorphenoxyisobuttersäure sowohl die freien Fettsäuren als auch Thyroxin und dessen Abbauprodukte aus ihrer Albuminbindung verdrängt. Dabei kommt es zu einer 'Abdrängung' des Thyroxins in die Leber, ohne daß es vermehrt über die Galle ausgeschieden würde. An der Leber kommt es zu einer Zunahme der Thyroxinwirkung mit Abbau des Glykogens, Umstellung auf Fettsäurestoffwechsel und vermehrter Proteinsynthese.

Die Verdrängung der freien Fettsäuren aus der Albuminbindung hat zur Folge, daß deren intrazelluläre Konzentration ansteigt, ihre Verstoffwechselung zunimmt und der Zustrom zur Leber abnimmt. Diese Vorgänge, zusammen mit der gesteigerten Thyroxinwirkung an der Leber, scheinen sich erheblich zu Ungunsten der Triglyceridbildung auszuwirken - KNÜCHEL (25), KUSCHINSKI (27).

Die Senkung des Cholesterinspiegels im Blut kommt wahrscheinlich durch eine Unterbrechung der Cholesterinsynthese zwischen Acetyl - Coenzym - A und Mevalonsäure zustande. Es konnte nachgewiesen wer-

den, daß markiertes Mevalonat noch zu Cholesterin weiter aufgebaut wird, während markiertes Acetat nach Verabreichung von Clofibrat um etwa 40% verlangsamt zu Cholesterin umgewandelt wird - KNÜCHEL (25).

Direkte pharmakologische Effekte des Clofibrat an den Thrombozyten und deren Stoffwechsel sind nicht bekannt.

In der vorliegenden Untersuchung, einem Einfach-blind-Versuch, sollen bei jeweils vergleichbaren Gruppen von Patienten einmal unter Behandlung mit einem Clofibrat - Präparat in normaler therapeutischer Dosierung und zum Anderen bei Anwendung eines Kombinationspräparats aus Clofibrat und Magnesium-Drotat die Thrombozytenfunktionen, Thrombozytenzahlen und die Veränderungen bei den Blutfetten (Cholesterin, Triglyceride) beobachtet werden. Dabei sollen die jeweiligen Effekte der beiden Medikamente einerseits auf Patienten, die lediglich obliterierende Arteriopathien aufweisen, und andererseits auf Patienten, die darüberhinaus noch an Hyperlipidämien leiden, vergleichend betrachtet werden, mit der Frage nach signifikant unterschiedlichen Entwicklungen bei den einzelnen Parametern.

II. VERSUCHSPLANUNG

Unsere Untersuchungen wurden an Männern im Alter zwischen 50 und 80 Jahren durchgeführt.

Bei allen Patienten lag eine angiographisch gesicherte obliterierende Arteriopathie vor, 13 Patienten wiesen außerdem gleichzeitig eine manifeste Fettstoffwechselstörung, vorwiegend des Typ IV nach FREDERICKSON, auf.

Eine Reihe von Patienten zeigte als weitere die Arteriosklerose begünstigende Faktoren Hypertonien unterschiedlicher Ausprägung sowie Diabetes mellitus (siehe dazu auch die Tabellen 1 - 4).

Bei allen Patienten waren Therapeutika wie Antikoagulantien, nikotinsäurehaltige Präparate, Clofibrat oder auch Acetylsalicylsäure in der Vergangenheit zur Anwendung gekommen, aber mindestens 14 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt worden.

Es fand eine Aufteilung der Patienten in 4 Gruppen statt, wobei sowohl diejenigen, bei denen lediglich eine obliterierende Arteriopathie vorlag, als auch die Patienten, die außerdem eine manifeste Hyperlipidämie aufwiesen, jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen erfolgte im Rahmen dieses Einfachblind-Versuchs streng nach einem vorher erstellten Zufallscode.

Nach den unvermeidlichen Ausfällen in allen Gruppen umfaßte Gruppe A 8 Patienten mit obliterierender Arteriopathie, von denen darüberhinaus 3 an Blut-

hochdruck litten und 2 gleichzeitig einen Diabetes mellitus aufwiesen.

Pat. Nr.	Alter	angiographische Diagnosen	sonstige Diagnosen
1	70	Verschuß der A.poplitea li., die Aa.tibiales post. und ant. weisen ab Unterschenkelmitte li. Verschlüsse auf	Hypertonie Grad II
2	60	Stenosierung der Unterschenkelarterien beidseits, v.a. der Aa.tibiales	
3	63	Verschuß der A.iliaca comm.re., A.fem.superficialis re. ab Oberschenkelmitte endangiopathisch verändert	Hypertonie Grad I
4	68	Stenose der A.circumflexa fem.re., Verschuß der A.poplitea re. sowie der A.tib.post. li.	Diabetes mellitus
5	61	Verschuß der A.fem.superficialis li. sowie der A.tibialis post.li.	Diabetes mellitus
6.	75	Verschuß der A.fem.superficialis li. und der A.fibularis li.	Hypertonie Grad I
7	66	Verschuß der A.fem.superficialis re. sowie der A.tibialis post.re. und der Aa.tibialis post.und ant. li.	
8	52	Stenosierung der Unterschenkelarterien re.,Verschuß der A.poplitea li.	Zustand nach li.-seitigem Apoplex

Tab. 1: Alter, angiographische Diagnosen und sonstige Diagnosen der Gruppe A - Patienten unter Therapie mit Clofibrat

Gruppe B setzte sich aus 10 Patienten mit obliterierenden Arteriopathie zusammen, von denen außerdem 6 an Bluthochdruck litten und ein Patient gleichzeitig einen Diabetes mellitus aufwies.

Pat. Nr.	Alter	angiographische Diagnosen	sonstige Diagnosen
1	62	Verschuß der Aa.fem.superficialis und profunda li. Verschuß der A.fem.superficialis re.	Hypertonie Grad I
2	72	Verschuß der A.iliaca u. der A.fem.superfic.re. Stenose der A.iliaca comm.li.	Hypertonie Grad I latenter Diabetes mellitus
3	55	Verschuß der Aa.fem.superficialis u.profunda li., Unterschenkelarterien li. nicht darstellbar	Hypertonie Grad II
4	72	Verschuß der A.iliaca int. re. und der A.fem.superficialis re., Stenose der A.fem.superficialis li.	Hypertonie Grad I
5	70	Verschuß der Aa.iliacae ext.beidseits sowie der Aa.fem.superfic.beidseits und der A.fem.profunda li.	
6	78	Verschuß der A.femoralis superfic.re. sowie der A.poplitea re. und der Aa.tibiales post.beidseits	Hypertonie Grad I
7	70	Verschuß der A.femoralis superficialis li	Hypertonie Grad I
8	63	Verschuß der Aa.tibiales ant.beidseits und der A.tibialis post.re.	
9	71	Verschuß der A.femoralis superficialis li. bei Zustand nach Sympathektomie	
10	50	Verschuß der A.fibularis und A.tib.ant. beidseits	

Tab. 2: Alter, angiographische Diagnosen und sonstige Diagnosen der Gruppe B -
Patienten unter Therapie mit Clofibrat + Mg-Drotat

Gruppe C umfaßte 7 Patienten mit manifester Hyperlipidämie, von denen 6 dem Typ IV und einer dem Typ IIa nach FREDERICKSON zuzuordnen waren. Außerdem wiesen alle Patienten eine obliterierende Arteriopathie auf, 3 litten gleichzeitig an Bluthochdruck, und ein Patient zeigte einen latenten Diabetes mellitus.

Pat. Nr.	Alter	angiographische Diagnosen	sonstige Diagnosen
1	72	stenosierende und obliterierende Angiopathie aller Becken- und Beinarterien, Verschluß der A.fem.superfic. und der A.poplitea li.	Hyperlipidämie Typ IV Hypertonie Grad II latenter Diabetes
2	51	Verschluß der Aa.fem.superfic.beidseits, Unterschenkelarterien re. nicht darstellbar	Hyperlipidämie Typ IV
3	70	Verschluß der A.fem.superficialis re. und Stenose der A.fem.superfic.li.	Hyperlipidämie Typ IV Hypertonie Grad I
4	69	Verschluß der Aa.fem.superficiales beidseits sowie der A.tibialis ant. re.	Hyperlipidämie Typ IIa
5	66	Verschluß der A.iliaca int. li. sowie der Aa.fem.superfic.beids., endangiopathische Veränderungen im Bereich der übrigen Becken- und Oberschenkelarterien	Hyperlipidämie Typ IV
6	65	Verschluß der A.fem.superfic.re., Zustand nach Transplantatoperation der A.fem.superficialis li.	Hyperlipidämie Typ IV
7	63	Verschluß der Aa.tibiales ant. und post. bds. sowie der Aa.fibulares bds.	Hyperlipidämie Typ IV Hypertonie Grad I

Tab. 3: Alter, angiographische Diagnosen, sonstige Diagnosen, einschließlich der Differenzierung der Hyperlipidämien, der Gruppe C - Patienten unter Therapie mit Clofibrat

Gruppe D umfaßte 6 Patienten mit manifester Hyperlipidämie, von denen 4 dem Typ IV und 2 dem Typ IIb nach FREDERICKSON zuzuordnen waren. Außerdem wiesen alle Patienten eine obliterierende Arteriopathie auf, 3 litten gleichzeitig an Bluthochdruck und 2 Patienten zeigten einen Diabetes mellitus.

Pat. Nr.	Alter	angiographische Diagnose	sonstige Diagnosen
1	64	Verschuß der Aa.fem.superfic. beids., endangiopathische Veränderungen der A.fe.profundali.	Hyperlipidämie Typ IV Diabetes mellitus Hypertonie Grad II
2	51	Verschuß der A.iliaca comm. re. sowie der A.fem.superficialis re.	Hyperlipidämie Typ IV Hypertonie Grad I
3	59	Verschuß der Aa.fem.superfic. beids. sowie der A.tibialis ant.li.	Hyperlipidämie Typ IIb Hypertonie Grad I
4	59	Verschuß der A.poplitea li. sowie der Aa.tibiales post.bds. und der A.tibialis ant.li.	Hyperlipidämie Typ IV
5	64	Verschuß der Aa.tibiales anteriores beidseits	Hyperlipidämie Typ IV
6	61	Verschuß der A.iliaca comm. li. und der A.fem.superfic.li., segmentaler Verschuß der A.tib.post.re. sowie der A.fibularis re.	Hyperlipidämie Typ IIb

Tab. 4: Alter, angiographische Diagnosen, sonstige Diagnosen, einschließlich der Differenzierung der Hyperlipidämien, der Gruppe D - Patienten unter Therapie mit Clofibrat + Mg-Drotat

Die Differenzierung der Hyperlipidämien erfolgte nach FREDERICKSON (15), die Einteilung der Hypertoniegrade nach den Richtlinien der WHO

Die Untersuchungen wurden in folgenden zeitlichen Abständen durchgeführt :

1. Messung = Kontrollwert, 1 Woche vor Beginn der
Medikation
2. Messung = am Morgen des 2. Tages nach Beginn
der Medikation
3. Messung = am 8. Tag nach Beginn der Medikation
4. Messung = am 35. Tag nach Beginn der Medikation
5. Messung = Auslaßversuch 1 Woche nach Absetzen
der Medikation

Den Gruppen A und C wurden über einen Zeitraum von 35 Tagen täglich insgesamt 1,5 g Clofibrat verabreicht. Die Gruppen B und D erhielten ebenfalls 35 Tage lang pro die 1,35 g Clofibrat zusammen mit 150 mg Magnesium - Orotat.

Bei allen Patienten wurden die Blutentnahmen nüchtern morgens um 9 Uhr durchgeführt.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Verwendete Labormethoden:

- a) die Beurteilung der Thrombozytenagglutination erfolgte nach dem Plättchenagglutinationstest (PAT) von BREDDIN und BAUKE (7),
- b) die Bestimmung der Plättchenadhäsivität wurde mit dem Plättchenadhäsivitätsindex (PAI) nach BREDDIN (6) vorgenommen,
- c) zur Thrombozytenzählung verwendeten wir die Methode von DERLATH (11)
- d) und die Bestimmung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel geschah nach der Methode von ANTONIS (1), modifiziert für Autoanalyser.

dabei verwendete Materialien:

- Plastikeinmalspritzen (20 ml)
 - Einmalkanülen Nr.1
 - Polystyrol-Einmal-Zentrifugenbecher
 - silikonisierte Objektträger
 - silikonisierte Meßkölbchen (20 ml)
 - Silikonlösung Serva 35 130
 - Natriumcitrat 3,8%
 - NaCl-Na-Citrat-Lösung (1 ml 3,8% Na-Citrat, 9 ml 0,9% NaCl)
 - Formalin 40%
 - KMnO_4 1/10 n
 - Giemsa-Lösung (1/5 verdünnt mit aqua dest. pH 5-6)
 - Novocain-Lösung 2%
- a) PAT nach BREDDIN und BAUKE (7):

Zu 2 ml Na-Citrat werden 18 ml Venenblut aus der Cubitalvene blasenfrei aufgezogen, um eine Läsion der Thrombozyten zu vermeiden.

Plättchenreiches Plasma (PRP) wird durch 5-minütiges Zentrifugieren bei 1000 U/min in Polystyrol-Einmal-Zentrifugenbechern gewonnen.

Von dem PRP werden 1,5 ml in ein silikonisiertes Meßkölbchen pipettiert, welches 10 Minuten bei 20 U/min im Wasserbad bei 37°C rotiert wird.

Anschließend werden in einem Zentrifugenbecher 4 ml Na-Citrat vorgelegt und der rotierte Inhalt des Kölbchens dazugegeben.

Von dem restlichen nichtrotierten Plasma werden 0,5-0,6 ml zu ebenfalls 4 ml Na Cl-Citrat als Vergleichspräparat einpipettiert.

Dann werden je ein Plastikobjekträger 30 min lang mit dem rotierten bzw. nichtrotierten Präparat überschichtet. Die Objekträger werden anschließend mit NaCl-Citrat gespült, 5 min in 40% Formalin fixiert und nach vorsichtigem Abspülen mit aqua dest. 5 min zur besseren Farbaufnahme in KMnO_4 oxydiert. Danach werden die Präparate 1 Stunde in verdünnter Giemsa-Lösung gefärbt. Abschließend Abspülen der Präparate mit Leitungswasser und Lufttrocknung.

Die Auswertung erfolgt unter dem Lichtmikroskop (Objektiv 16-fach). Die Präparate werden nach der 5 - Stufen-Einteilung von BREDDIN () beurteilt:

Stufe I: Die Thrombozyten zeigen mit und ohne Rotation das gleiche Verhalten - Überwiegend einzeln liegende Thrombozyten, kaum Aggregate.

Stufe II: die Präparate mit Rotation zeigen eine Zunahme der reversiblen Aggregate, jedoch ohne wesentliche Verminderung der einzeln liegenden Thrombozyten, irreversible Aggregate sind selten.

Stufe III: nach der Rotation liegen nun zahlreiche reversible Aggregate neben Agglutinationen, die Zahl der einzeln liegenden Thrombozyten ist reduziert.

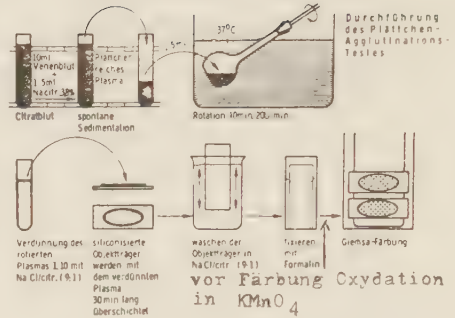


Abb.1: Schema des PAT nach BREDDIN u. BAUKE (7)

Stufe IV: in den rotierten Präparaten findet sich eine weitgehende Agglutination neben zahlreichen reversiblen Aggregaten, die Zahl der freiliegenden Thrombozyten ist stark reduziert.

Stufe V: im Rotationspräparat sind fast alle Thrombozyten irreversibel aggregiert, es finden sich nur noch sehr vereinzelt freiliegende Thrombozyten.

Die Stufen I und II werden als normal bezeichnet, die Stufen III - V sind pathologisch als Ausdruck einer gesteigerten Aggregationstendenz.

b) PAI nach BREDDIN (6)

Die Blutentnahme und Gewinnung des PRP werden wie beim PAT (s.oben) durchgeführt.

Auf eine silikonisierte Zählkammer nach BÜRKER wird ein Tropfen unverdünntes PRP aufgebracht, dann ein Deckglas aufgeschoben. Nach 10-minütiger Kontaktzeit wird das Deckglas entfernt, die Kammer schnell 10-mal in NaCl-Citrat getaucht, anschließend 5 min in 40% Formalin fixiert und nach vorsichtigem Spülen in aqua dest. an der Luft getrocknet.

Die Auswertung erfolgt unter dem Phasenkontrastmikroskop (Objektiv 40-fach), es werden je zwei Balken von jeweils einem Zwanzigstel mm^2 Fläche ausgezählt.

Berechnung des PAI nach folgender Formel:

$$\text{PAI} = \frac{\text{Adhäsive Thrombozyten} / \text{mm}^2 \text{ (BÜRKER-Kammer)}}{\text{Zahl der Thrombozyten} / \text{mm}^3 \text{ (Neubauer-Kammer)}}$$

Der Normbereich bewegt sich zwischen 0,5 und 1,5 .

c) Thrombozytenzählung nach DERLATH (11)

In einer Leukopipette wird PRP bis Marke 0,5 aufgezogen, dann 2%-ige Novocain-Lösung bis zur Marke 11 nachgezogen. Durch Drehen der Pipette um die Längsachse (kein Schütteln), wird das Ganze ver-

mischt. Die ersten drei Tropfen werden verworfen, mit den folgenden Tropfen eine NEUBAUER - Zähl-Kammer beschickt.

Nach einigen Minuten werden im Phasenkontrast-mikroskop fünf große Felder á 16 Kleinquadrate ausgezählt. Diese Gesamtzahl multipliziert mit 1000 ergibt die Zahl der Plättchen in 1 mm^3 PRP.

Im Citratplasma sind die Thrombozyten gegenüber Vollblut relativ angereichert. Die Werte liegen durchschnittlich über den Vollblutwerten und unterliegen auch größeren Schwankungen (Normalwerte nach BREDDIN 200 000 - 600 000 / mm^3).

d) Cholesterin- und Triglyceridbestimmung

Die Bestimmung der Cholesterin- und Triglyceridwerte wurde im Autoanalyser nach der modifizierten Methode von ANTONIS (1) durchgeführt, so daß sich eine ausführliche Beschreibung dieser Methode hier erübrigt.

III.2. Zur statistischen Methode - Varianzanalyse

Mit Hilfe der Varianzanalyse sollte nachgeprüft werden, ob Wirkungen der zu beurteilenden Medikamente festzustellen sind und ob sich die beiden zur Anwendung gekommenen Medikamente in ihren Wirkungen unterscheiden.

Dabei ging es primär um die Beantwortung von drei globalen Fragen :

1. Lassen sich bei den verschiedenen Gruppen unterschiedliche Verläufe beobachten ?
- 1.a) Sind die Verläufe auf unterschiedlichem Niveau, bei möglicherweise parallelem Verlauf ?
- 1.b) Zeigen sich Divergenzen bzw. Konvergenzen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen ?

Die Varianzanalyse zur Beantwortung dieser Fragen läuft in drei Teilen ab - RAHLFS (37), KIRK (24) :

1. Testung auf Wechselwirkung von Zeit und Behandlung,
2. Testung auf Wechselwirkung von Zeit und Individuen,
3. Testung der einfachen Einflüsse des zeitlichen Verlaufs.

Die Bedeutung von 1. und 3. wird dabei durch einen Vergleich mit 3. festgestellt (F-Quotient).

Mit Hilfe dieser sog. F-Teste lassen sich auch die Fragen 1, 1a und 1b beantworten :

- zu 1. Ähnlichkeit oder Parallelität der Kurvenverläufe entspricht der Nicht-Signifikanz der Zeit-Behandlungs-Wechselwirkungskomponente.

- zu 1a) Gleichheit des Verlaufs im Niveau entspricht der Nicht-Signifikanz des Behandlungseffekts.
- zu 1b) Geradlinigkeit im Verlauf entspricht der Nicht-signifikanz des Zeiteffekts.

Verglichen werden dabei jeweils die Kurvenverläufe von Gruppe A mit denen von Gruppe B und von Gruppe C mit denen von Gruppe D.

Die Varianzaufspaltung vollzieht sich im Sinne eines gemischten Modells, wobei die Behandlungen und Zeiten als 'fix', die Personen aber als 'zufällig' angesetzt werden.

Bei der Analyse wird die Gesamtvarianz der untersuchten Variablen in zwei Teile aufgespalten: der eine geht auf die Variation zwischen Individuen zurück, Berechnungsgrundlage dafür sind die sog. Zeilensummen (Summen über alle Zeitpunkte) der Datenmatrix, der andere Teil entspricht der Variation innerhalb der Individuen zu den verschiedenen Zeitpunkten, berechnet aus den verschiedenen Einzelwerten.

Die Varianz zwischen den Individuen verteilt sich wiederum auf einen Anteil, der auf die Wirkungen der Behandlungen, sowie auf einen Anteil, der auf den 'normalen' Unterschied zwischen den Individuen zurückgeht. Dieser zweite Varianzanteil gilt als "Versuchsfehler". Man spricht von einem Unterschied, wenn die Behandlungsvarianz wesentlich größer ist als die Versuchsfehlervarianz. Die exakte Bedeutung des Unterschieds zwischen den beiden Varianzen wird

dabei mit Hilfe des Quotienten "F" bestimmt, der seinerseits dann mit den Zufallswahrscheinlichkeiten der F-Verteilung verglichen wird. Daraus ergibt sich schließlich die Bestimmung der 'probability' (p), welche die rechnerische Grundlage zur Feststellung von Signifikanz und Nicht-Signifikanz darstellt.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung werden diejenigen Effekte als signifikant betrachtet, die sich varianzanalytisch als Haupteffekt mit Alpha = 5% Irrtumswahrscheinlichkeit, entsprechend einer probability (p) von kleiner 0,01 oder kleiner 0,05 nachweisen lassen.

Für die Durchführung der statistischen Berechnungen danken wir Herrn Dr.V.Rahlf's vom Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, München

III.3. Ergebnisse

a) Plättchenagglutinationstest (PAT)

Bei allen 4 Gruppen liegen schon Kontrollwerte des PAT im pathologischen Bereich. Die Ausgangswerte der Patienten mit Arteriopathien liegen bei Stufe III, die Ausgangswerte der Patienten, die zusätzlich noch Hyperlipidämien aufweisen, bei Stufe III - IV.

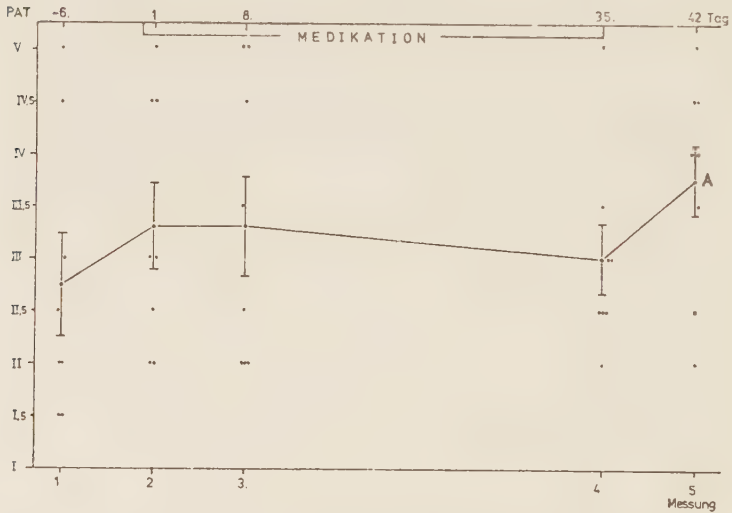


Abb.1: Verhalten des PAT bei Gruppe A - Patienten mit Angiopathien unter Behandlung mit Clofibrat

Abb.1 - 4 zeigen die Verläufe der Mittelwerte ($\bar{x}$) der Gruppen A/B/C/D beim PAT. Zu den Mittelwerten sind die entsprechenden Standardabweichungen 's' aufgetragen. Die Standardabweichung (s) entspricht der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert.

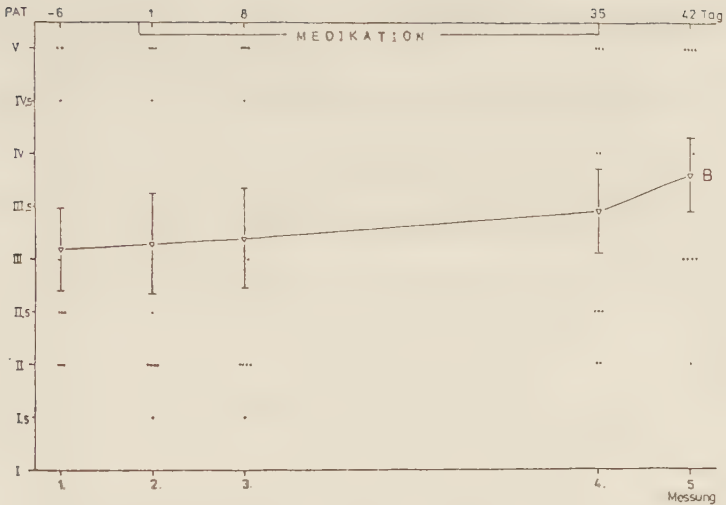


Abb. 2: Verhalten des PAT bei Gruppe B -
Patienten mit Angiopathien unter Behand-
lung mit Clofibrat + Mg - Orotat

Gruppe A und Gruppe B zeigen nach ähnlichen, im wesentlichen ansteigenden Verläufen unter der Medikationszeit, nach Absetzen der Medikamente ein Ansteigen der Mittelwerte, bei Gruppe A um etwas mehr als eine halbe Stufe, bei Gruppe B um etwas weniger als eine halbe Stufe. Statistisch drückt sich dies in einem signifikanten Zeiteffekt aus, der für die Gruppe unter Clofibrat - Therapie (Gruppe A) auf dem 5% - Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit liegt, für die Gruppe unter Clofibrat + Mg - Orotat - Therapie knapp darunter.

Im Gegensatz zum untergeordneten Zeiteffekt, der sich in der Ungeradlinigkeit des Kurvenverlaufs zeigt, ist die wichtigere Frage nach Wechselwirkung von Zeit und Behandlung für die Gruppen A und B

nicht positiv zu beantworten.

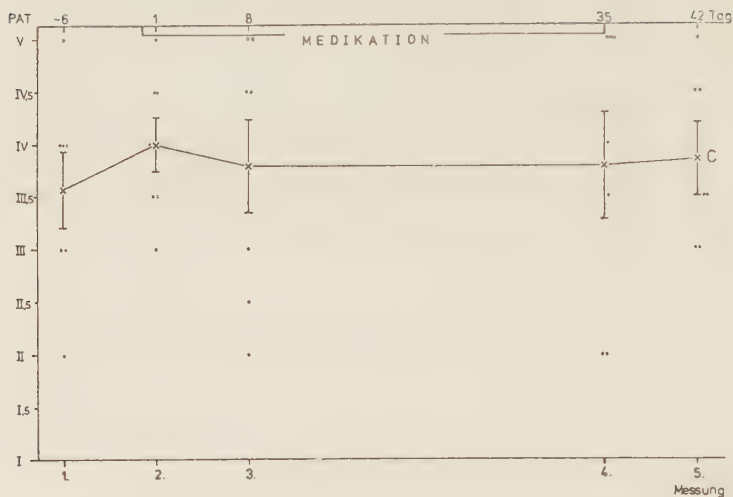


Abb. 3: Verhalten des PAT bei Gruppe C - Patienten mit Angiopathien und Hyperlipidämien unter Behandlung mit Clofibrat

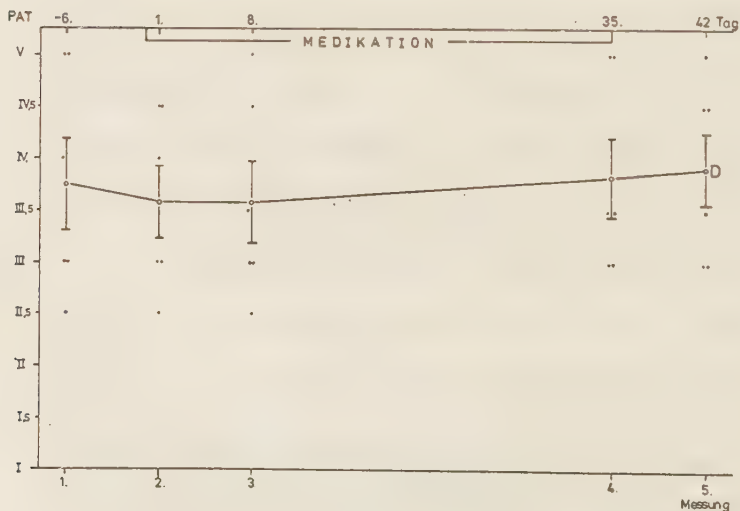


Abb. 4: Verhalten des Pat bei Gruppe D - Patienten mit Angiopathien und Hyperlipidämien unter Behandlung mit Clofibrat + Mg-Orotat

Gruppe C und Gruppe D zeigen untereinander noch ähnlichere Verläufe als die Gruppen A und B, dabei im wesentlichen Geradlinigkeit während der Medikationszeit, nach Absetzen der Medikamente bleiben die Mittelwerte der beiden Gruppen auf dem gleichen Niveau. In der statistischen Auswertung ergeben sich für die Gruppen C und D keine signifikanten Veränderungen.

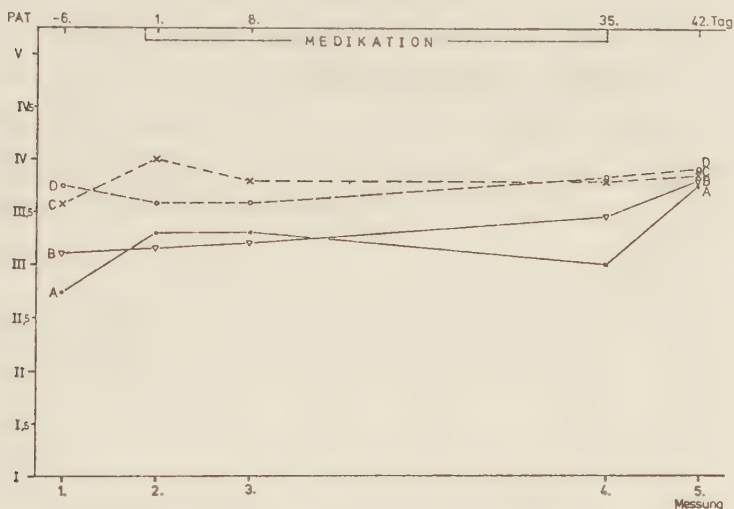


Abb. 5: Mittelwerte des PAT der 4 Gruppen
unter Behandlung mit :

- A - Clofibrat
- B - Clofibrat + Mg-Orotat
- C - Clofibrat
- D - Clofibrat + Mg-Orotat

III.3.b) Plättchenadhäsionsindex (PAI)

Der PAI als einer weiteren Methode zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion zeigt, wie schon der PAT, wiederum bei allen 4 Gruppen bereits in der Kontrollmessung einen Mittelwert, der im pathologischen Bereich liegt.

Der Normbereich wird von BREDDIN (6) zwischen 0,5 und 1,5 angegeben.

Die beiden Hyperlipidämikergruppen (Gruppen C und D) gehen dabei von einem niedrigeren Niveau aus (um 1,7) als die Angiopathiegruppen A und B, die Ausgangswerte zwischen 2,3 und 2,5 aufweisen.

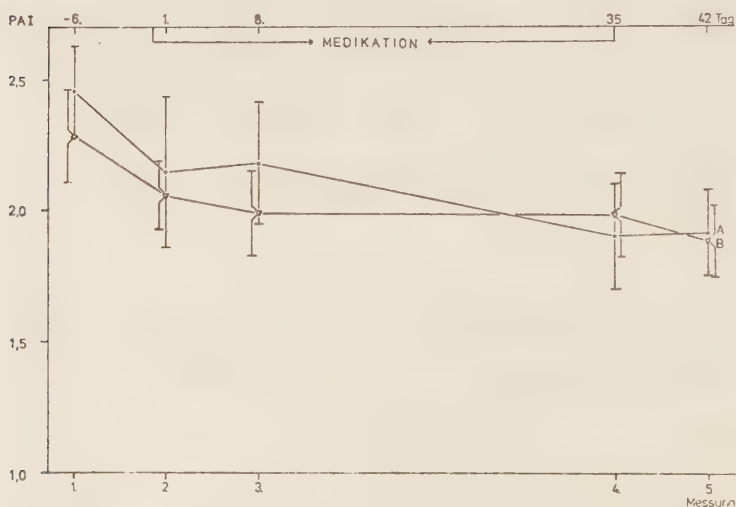


Abb. 6: Verhalten des PAI bei den Gruppen A und B - Patienten mit Angiopathien unter Therapie mit Clofibrat (A) und Clofibrat + Mg-Orotat (B)

Die Abb. 6 und 7 zeigen die Verläufe der Mittelwerte ($\bar{x}$) der Gruppen A/B/C/D. Zu den Mittelwerten sind die jeweiligen Standardabweichungen (s) aufgetragen.

Auffällig ist bei den Gruppen A und B (Patienten mit obliterierenden Arteriopathien) die deutliche Abnahme des PAI unter Behandlung, insbesondere zu Beginn der Behandlung in den Messungen nach 1 Tag und nach 1 Woche Medikationszeit. Dabei erscheint dieser Effekt bei der mit Clofibrat behandelten Gruppe A etwas deutlicher ausgeprägt zu sein als in der mit Clofibrat + Mg-Drotat behandelten Gruppe B.

Statistisch drückt sich dieser Kurvenverlauf in einem signifikanten Zeiteffekt aus (s.dazu Varianzanalysentabelle - Tab.5), der in der Gruppe A etwas stärker ausgeprägt ist. Eine Zeit - Behandlungs - Wechselwirkung läßt sich statistisch nicht nachweisen.

Dazu als Beispiel die Varianzanalysentabelle für den PAI bei den Gruppen A und B :

Ursache	SAQ	FG	MQ	F-Test
1 Zwischen Individuen	16,038	17		
2 A = Behandlungseffekt	0,139	1	0,139	0,14
3 Individuen innerhalb der Gruppen	15,900	16	0,994	
4 Innerhalb Individuen	11,145	72		
5 B = Zeiteffekt	2,337	4	0,584	4,36 = p kleiner 0,01
6 AB = Zeit-Behandlungseffekt	0,226	4	0,057	0,42

Forts. der Tabelle S.26

Forts. der Tabelle 5

7 B : Indivi-	8,582	64	0,134
duen inner-			
halb Gruppen			
8 Total	27,134	89	

Tab. 5: Varianzanalysetabelle nach dem Split-Plot-Schema (KIRK (24)),

SAQ = Summe Über alle Quadrate

FG = Freiheitsgrade

MQ = mittlere Quadrate

für die Gruppen A und B beim PAI

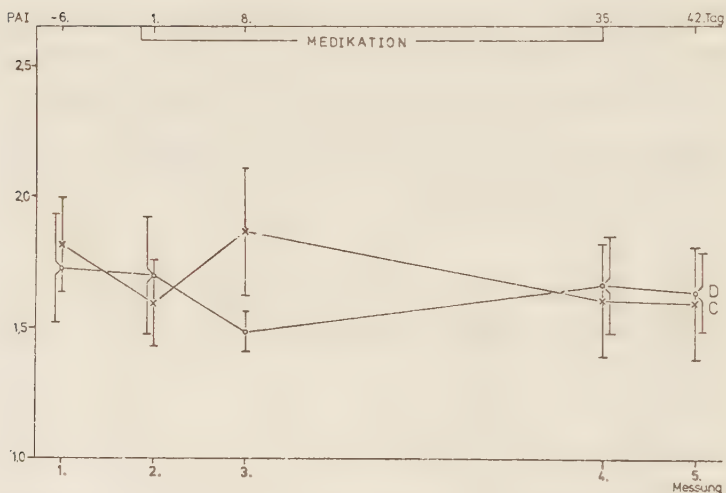


Abb. 7: Verhalten des PAI bei den Gruppen C und D - Patienten mit Angiopathien und Hyperlipidämien unter Therapie mit Clofibrat (C) und Clofibrat + Mg-Drotat

In den Kurvenverläufen von Gruppe C und D beim PAI läßt sich ebenfalls Bewegung in der Zeit feststellen, allerdings folgt jeweils eine Gegenbewegung, wodurch sich ein Aufhebungseffekt ergibt. Bei Gruppe C steigt zu Beginn der Medikationszeit der Adhäsions-

index deutlich an, sinkt dann aber wieder auf das Ausgangsniveau ab, bei Gruppe D sinkt der PAI zu Beginn der Behandlung mit Clofibrat + Mg-Orotat ab, um sich ebenfalls am Ende wieder auf das Ausgangsniveau einzupendeln. Bei beiden Hyperlipidämikergruppen, wie auch schon bei den Angiopathiegruppen, bleiben die Auslaßversuche ebenfalls im Bereich des Ausgangsniveaus.

Weder bei der mit Clofibrat behandelten Gruppe C noch bei der Gruppe D, bei der Clofibrat zusammen mit Mg - Orotat verabreicht wurde, sind somit signifikante Effekte nachzuweisen.

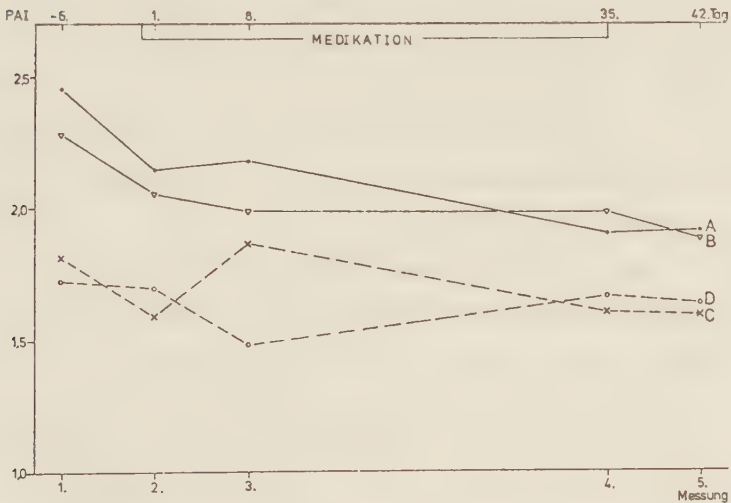


Abb. 8: Mittelwerte des PAI der 4 Gruppen
unter Behandlung mit :

- A - Clofibrat
- B - Clofibrat + Mg-Orotat
- C - Clofibrat
- D - Clofibrat + Mg-Orotat

III.3.c) Thrombozyten

Im sog. plättchenreichen Plasma (PRP), aus Citratblut durch 5-minütige Rotation bei 1000 U/min gewonnen, werden von BREDDIN (6) als Normalwerte 200 000 - 600 000 Thrombozyten pro mm^3 angegeben.

Die Mittelwerte aller 4 Gruppen liegen innerhalb dieses Bereichs.

Deutlich zeigt sich bei den Patienten mit obliterierenden Arteriopathien sowohl unter Behandlung mit Clofibrat (A) als auch unter Behandlung mit Clofibrat + Mg-Drotat (B) ein Ansteigen der Thrombozytenzahlen. Bei der Gruppe A findet sich ein kontinuierlicher Anstieg, von einem Wert um 270 000/ mm^3 in der Vorperiode ausgehend in der ersten Phase der Medikationszeit bis zum 8. Tag rascher, dann bis zum 35. Tag langsamer, schließlich auf Werte um 380 000/ mm^3 . Im Auslaßversuch zeigt sich deutlich eine absinkende Tendenz.

Die Mittelwerte von Gruppe B gehen bei den Thrombozytenzahlen von einem Niveau um 330 000/ mm^3 aus, liegen zu Beginn der Medikation etwas niedriger, um dann ähnlich rasch wie bei Gruppe A anzusteigen bis zum 8. Tag und von diesem Zeitpunkt an jedoch lediglich das Niveau zu halten. Auch im Auslaßversuch tritt bei Gruppe B keine wesentliche Änderung mehr ein.

Die Abb. 9 und 10 zeigen die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Gruppen A/B/C/D/. Zu den Mittelwerten sind die jeweiligen Standardabweichungen (s) aufgetragen.

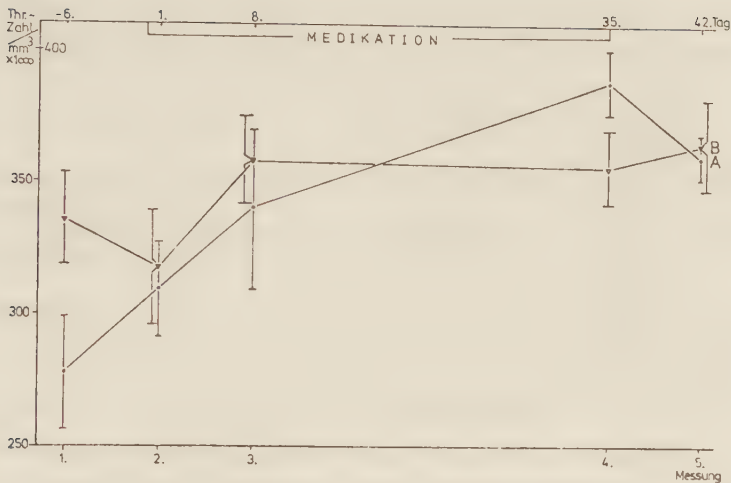


Abb. 9: Verhalten der Thrombozytenzahlen bei den Gruppen A und B - Patienten mit Angiopathien unter Therapie mit Clofibrat (A) und Clofibrat + Mg-Drotat (B)

Statistisch drücken sich diese Kurvenverläufe bei den Gruppen A und B für die Thrombozytenzahlen sowohl in einem gesicherten Wechselwirkungseffekt von Zeit und Behandlung (p kleiner 0,05), als auch in einer signifikanten Bewegung in der Zeit aus (p kleiner 0,01). Der Zeiteffekt ist auch hier in der mit Clofibrat behandelten Gruppe A ausgeprägter (Näheres siehe Varianzanalysetabelle - Tab.6).

Ursache	SAQ	FG	MQ	F-Test
1 Zwischen Individuen	152 215,256	17		
2 A = Behandlungseffekt	2 765,201	1	2765,201	0,30

Forts. der Tabelle S.30

Forts. der Tabelle 6

3 Individuen innerhalb Gruppen	149	450,055	16	9340,628	
4 Innerhalb Individuen	174	808,400	72		
5 B = Zeit-Effekt	55	072,600	4	13768,150	8,72 = p kleiner 0,01
6 AB = Zeit-Behandlungs-Effekt	18	689,480	4	4672,370	2,96 = p kleiner 0,05
7 B : Individuen innerhalb Gruppen	101	046,320	64	1578,849	
8 Total	327	023,656	89		

Tab. 6: Varianzanalysetabelle nach dem Split-Plot-Schema (KIRK (24)),

SAQ = Summe über alle Quadrate

FG = Freiheitsgrade

MQ = mittlere Quadrate

für die Gruppen A und B -

Patienten mit obliterierenden Arteriopathien unter Therapie mit Clofibrat (A) und Clofibrat + Mg-Orotat, Thrombozytenzahlen

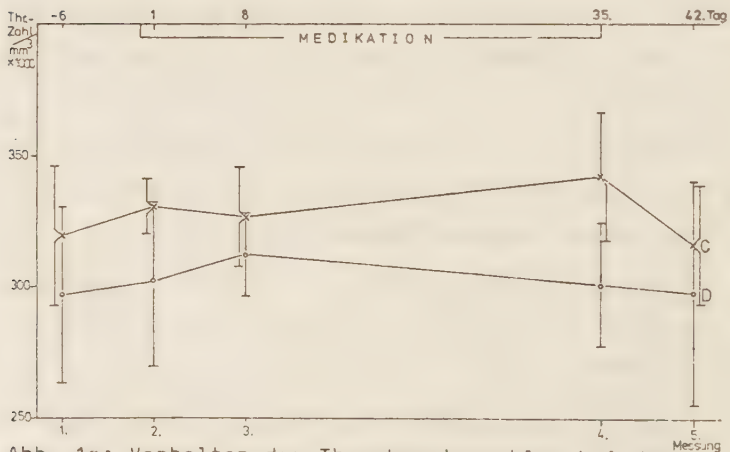


Abb. 10: Verhalten der Thrombozytenzahlen bei den Gruppen C und D -

Patienten mit Hyperlipidämien und Angiopathien unter Behandlung mit Clofibrat (C) und Clofibrat + Mg-Orotat (D)

Bei den Hyperlipidämiker-Gruppen C und D lassen sich keine den Angiopathie-Gruppen A und B vergleichbaren Entwicklungen in den Verläufen der Mittelwerte der Thrombozytenzahlen feststellen. Ausgehend von einer etwas größeren Streuungsinhomogenität ($F_{\max}$) als bei den Gruppen A und B ($F_{\max}$ für Gruppe A:B = 12,7; $F_{\max}$ C:D = 14), lassen sich die Kurvenverläufe bei den Gruppen C und D als fast parallel ansehen, wobei keine wesentlichen Niveauschwankungen, weder unter der Medikation noch in Vorperiode und Auslaßversuch, bei beiden Gruppen auftreten.

Demgemäß ist varianzanalytisch auch kein signifikanter Wechselwirkungseffekt von Zeit und Behandlung und keine signifikante Bewegung in der Zeit nachzuweisen.

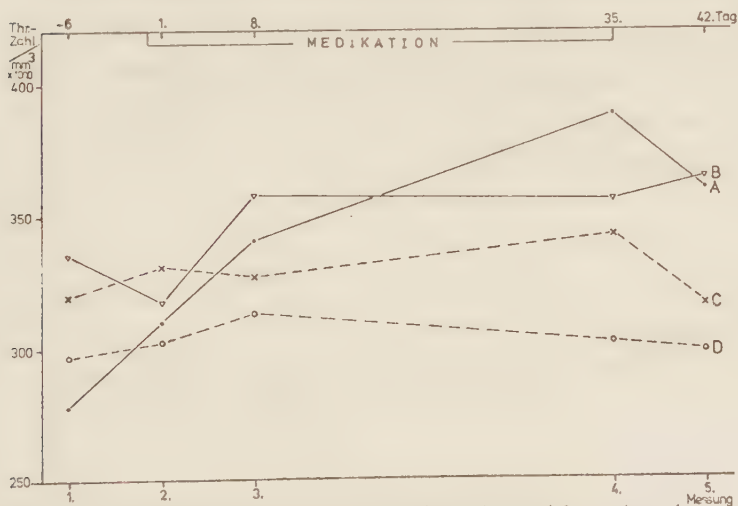


Abb. 11: Mittelwerte der Thrombozytenzahlen der 4 Gruppen

Die gemeinsame Darstellung aller 4 Gruppen in Abb.11 bringt die Unterschiede noch einmal deutlich zum

Ausdruck. Gruppen unter Behandlung mit :

A,C - Clofibrat

B,D - Clofibrat + Mg-Orotat

III.3.d) Cholesterin und Triglyceride

Bei der Betrachtung des Verhaltens der Blutfette (Cholesterin und Triglyceride) unter der Behandlung mit Clofibrat oder Clofibrat + Mg-Drotat geht es darum, den schon aus vielen Untersuchungen bekannten, wesentlichen therapeutischen Effekt von Clofibrat auf den Blutspiegel von Cholesterin sowie vor allem der Triglyceride mit der Wirkung eines Kombinationspräparates zu vergleichen, in dem die Clofibrat-Dosierung um 10% reduziert ist und stattdessen 10% Gewichtsanteil Magnesium - Drotat enthalten sind.

Aufgrund der angewandten Bestimmungsmethoden (ANTONIS (1)) gingen wir davon aus, daß bei männlichen Personen über 50 Jahren Cholesterin-Werte höher als 300 mg% und Triglycerid-Werte von mehr als 180 mg% als pathologisch anzusehen sind (dazu auch FREDERICKSON (16)).

Die Abb. 12, 13, 14, 15 zeigen die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Gruppen A/B/C/D bei Triglyceriden und Cholesterin. Zu den Mittelwerten sind die jeweiligen Standardabweichungen (s) aufgetragen.

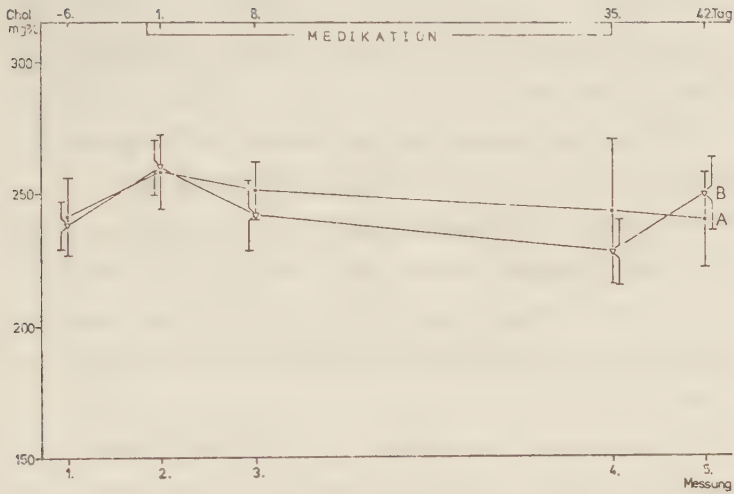


Abb. 12: Cholesterinspiegel bei den Gruppen A und B - Patienten mit Angiopathien unter Therapie mit Clofibrat (A) oder Clofibrat + Mg-Orotat (B)

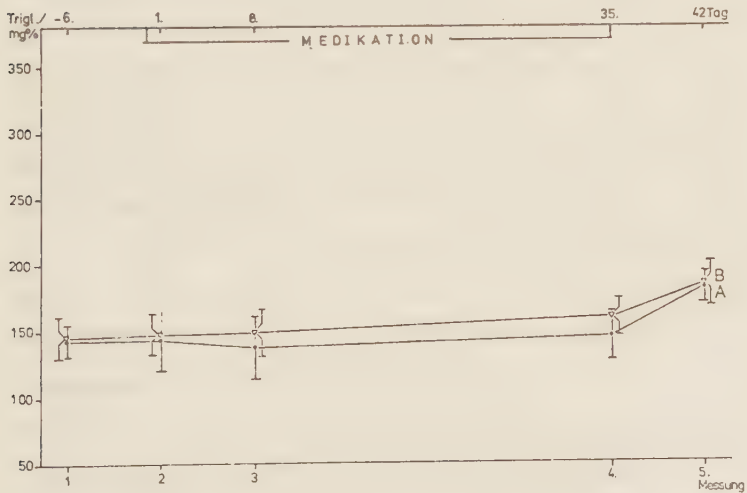


Abb. 13: Triglyceridspiegel bei den Gruppen A und B - Patienten mit Angiopathien unter Therapie mit Clofibrat (A) oder Clofibrat + Mg-Orotat (B)

Die Gruppen A und B, d.h. die Patienten mit obliterierenden Arteriopathien, jedoch normalen Blutfettwerten, zeigen sowohl unter der Therapie mit Clofibrat (A) als auch unter Behandlung mit Clofibrat + Mg-Drotat (B) Mittelwertsverläufe innerhalb der Normbereiche von Cholesterin und Triglyceriden.

Die Cholesterinwerte sinken unter der Therapie bei beiden Gruppen leicht ab, um nach Absetzen der Medikamente im Auslaßversuch lediglich in der Gruppe B wieder anzusteigen.

In der Varianzanalyse ergeben sich für die Cholesterin- und für die Triglyceridwerte bei den Gruppen A und B keine signifikanten Effekte.

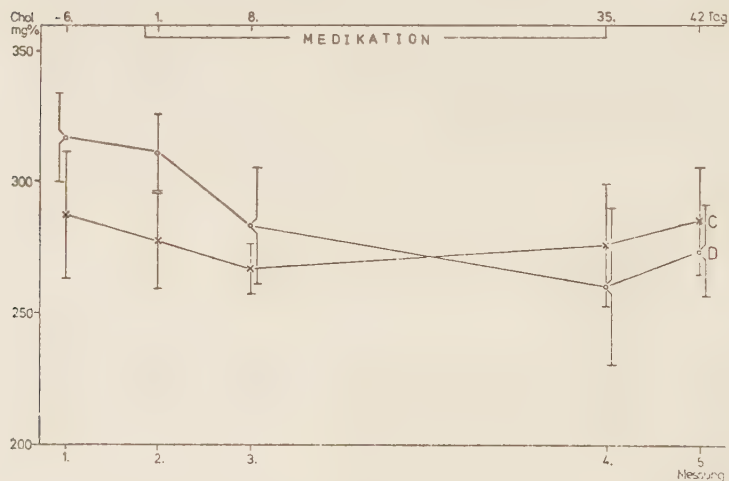


Abb. 14: Cholesterinspiegel bei den Gruppen C und D - Patienten mit Angiopathien und Hyperlipidämien unter Therapie mit Clofibrat (C) oder Clofibrat + Mg-Drotat (D)

Bei den Gruppen C und D, d.h. bei den Patienten mit Hyperlipidämien und obliterierenden Arteriopathien, zeigt sich sowohl unter der Therapie mit Clofibrat (Gruppe C) wie auch unter der Behandlung mit Clofibrat + Mg-Drotat (Gruppe D) eine starke Normalisierungstendenz zu den jeweils deutlich erhöhten Ausgangsniveaus. Hier kommt wohl vor allem bei den Patienten mit einer Hyperlipidämie vom Typ IV nach FREDERICKSON (15) (hohe Triglyceridspiegel, normaler bis leicht erhöhter Cholesterinspiegel) der hauptsächlichliche therapeutische Effekt der Triglyceridspiegelnormalisierung von Clofibrat, der schon aus einer Reihe von Untersuchungen bekannt ist, zum Tragen.

Bei Gruppe C liegen die Mittelwerte der Cholesterinspiegelbestimmungen für alle Messungen noch unterhalb der oberen Normgrenze, weshalb auch keine wesentlichen Effekte zu erwarten sind.

Die zu Beginn der Medikationszeit leicht absinkende Tendenz des Cholesterinspiegels von Gruppe C wird durch eine entsprechende Gegenentwicklung noch unter der Behandlung mit Clofibrat wieder aufgehoben. Statistisch sind keine signifikanten Effekte nachzuweisen.

Bei der Gruppe D liegt der Mittelwert der Kontrollmessung vor Behandlungsbeginn für das Cholesterin knapp oberhalb der oberen Normgrenze. Unter der Behandlung mit Clofibrat + Mg-Drotat findet eine Normalisierung der Cholesterinspiegel statt, die auch

im Auslaßversuch noch bestehen bleibt. Hier läßt die Kurvenbetrachtung einen Behandlungseffekt vermuten, der sich allerdings wegen der relativ hohen Streuungsinhomogenität ($F_{\max} = 8$) statistisch nicht sichern läßt.



Abb. 15: Verhalten der Triglyceridspiegel bei den Gruppen C und D - Patienten mit Angiopathien und Hyperlipidämien unter Therapie mit Clofibrat (C) oder Clofibrat + Mg-Orotat (D)

Die Mittelwerte der Triglyceridspiegel weisen für die Gruppen C und D eine signifikante Normalisierungstendenz der pathologischen Ausgangswerte sowohl unter der Therapie mit Clofibrat (C) als auch unter Behandlung mit Clofibrat + Mg-Orotat (D) auf, wobei nach anfänglich starker Wirkung diese bei längerer Behandlungsdauer nachzulassen scheint, um nach Absetzen der Medikamente bei Gruppe C im Aus-

laßversuch über das Niveau des Kontrollwerts wieder anzusteigen.

Bei Gruppe D finden sich im Auslaßversuch auch wieder ansteigende Werte, allerdings wesentlich geringer ausgeprägt als bei Gruppe C, mit Mittelwerten weit unterhalb des Ausgangsniveaus. Dies könnte für einen spezifischen Wirkungsunterschied zwischen den beiden Medikamenten im Sinne einer deutlicheren und längeren Wirkung von Clofibrat + Mg-Orotat sprechen. In der Varianzanalyse läßt sich lediglich ein signifikanter Zeiteffekt (p kleiner 0,05) für die Gruppen C und D bei den Triglyceriden nachweisen, jedoch keine signifikante Zeit-Behandlungs-Wechselwirkung zwischen den Gruppen.

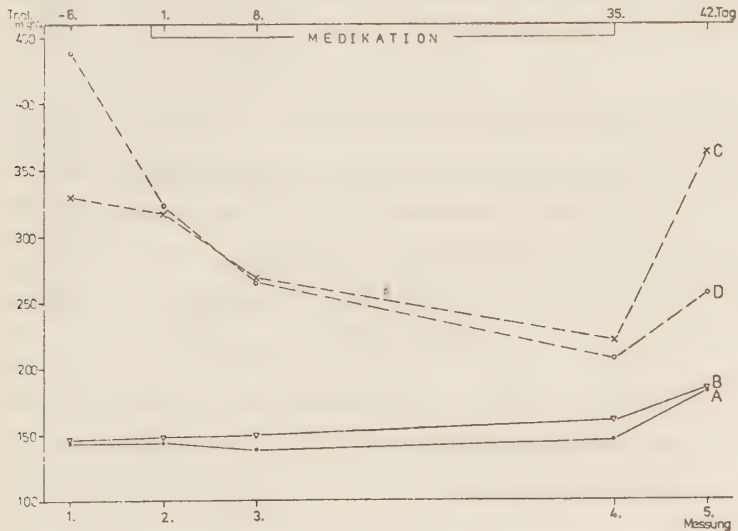


Abb. 16: Mittelwerte der Triglyceridspiegel der 4 Gruppen unter Behandlung mit:

- A - Clofibrat
- B - Clofibrat + Mg-Orotat
- C - Clofibrat
- D - Clofibrat + Mg-Orotat

In der gemeinsamen Darstellung in Abb.16 kommen die sehr unterschiedlichen Niveau- und Entwicklungsverhältnisse der Triglyceridspiegel zwischen den Gruppen mit Angiopathien (A und B) und denen mit Hyperlipidämien und Angiopathien (C und D) zum Ausdruck.

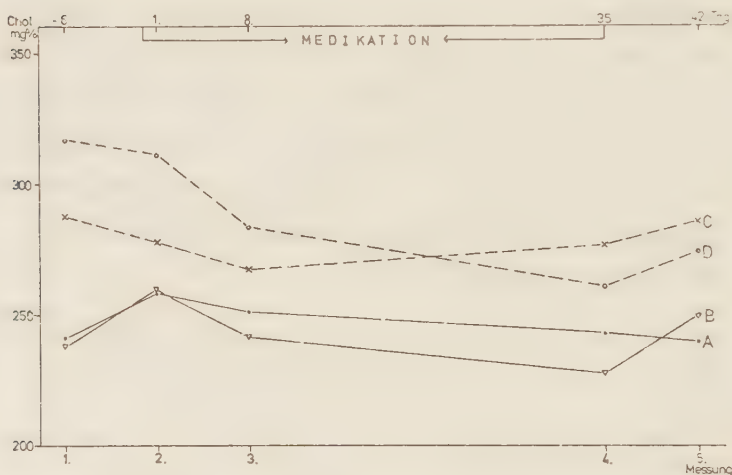


Abb. 17: Mittelwerte der Cholesterinspiegel
der 4 Gruppen
unter Behandlung mit :

- A - Clofibrat
- B - Clofibrat + Mg-Orotat
- C - Clofibrat
- D - Clofibrat + Mg-Orotat

Abbildung 17 zeigt im Vergleich der Gruppen die im Wesentlichen identische Entwicklung für alle vier Gruppen auf.

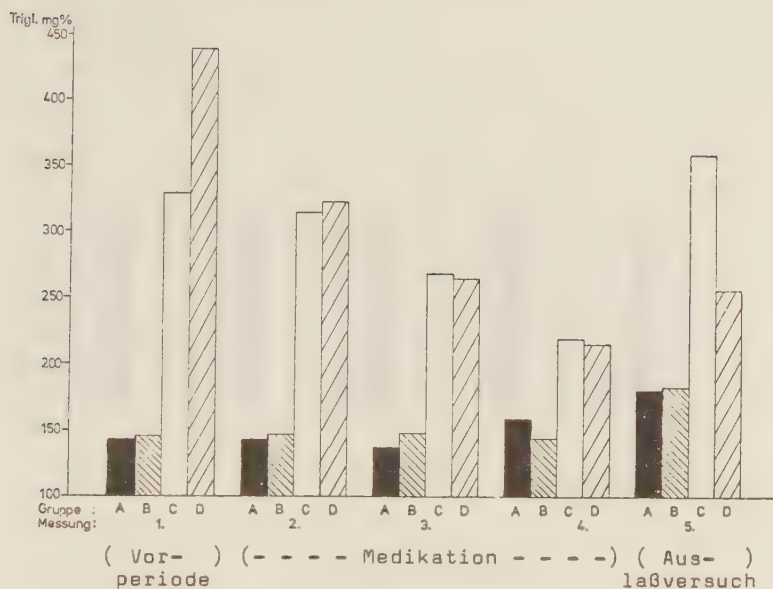


Abb. 18: Säulen-Diagramm der Mittelwerte der Triglyceridspiegel für die 4 Gruppen über 5 Messungen

In der Darstellungsweise des Säulen - Diagramms für die Triglyceride (Abb.18) zeigt sich noch einmal sehr deutlich die unterschiedliche Entwicklung bei den Gruppen C und D im Verhältnis zu den Gruppen A und B.

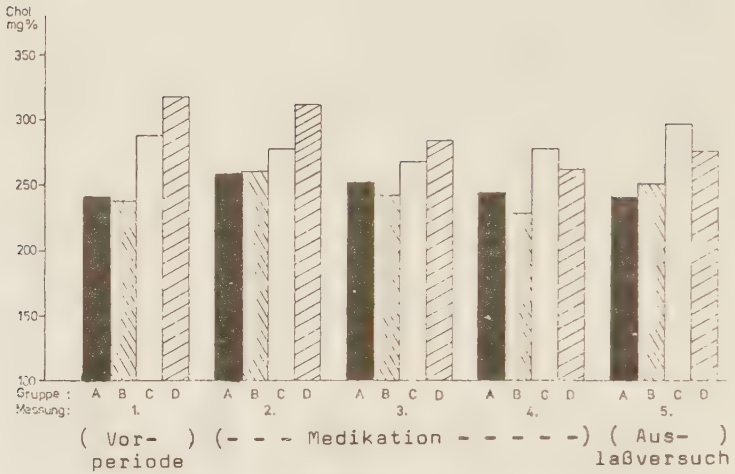


Abb. 19: Säulen-Diagramm der Mittelwerte der Cholesterinspiegel für die 4 Gruppen über 5 Messungen

Bei den Cholesterinspiegeln zeigt sich im Säulen-Diagramm deren vorwiegend statisches Verhalten für alle Gruppen während der 5 Messungen.

IV. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sind an einem Kollektiv von Patienten mit klinisch manifesten und röntgenologisch nachgewiesenen Angiopathien, von denen ein Teil darüberhinaus eine Fettstoffwechselstörung, vorwiegend des Typs IV nach FREDERICKSON (15) aufweist, einerseits die Thrombozytenfunktionen, d.h. Aggregationsneigung und Adhäsivität, andererseits die Entwicklung der Thrombozytenzahlen sowie das Verhalten der Cholesterin- und Triglyceridspiegel unter Behandlung mit Clofibrat oder einer Kombination aus Clofibrat und Magnesium - Drotat untersucht worden. Dabei ist das Hauptaugenmerk darauf gerichtet worden, ob bei den jeweilig vergleichbaren Patientengruppen unter der Behandlung mit den beiden verschiedenen Medikamenten signifikante Unterschiede in der Entwicklung der einzelnen Parameter auftreten.

Bei den meisten der im Rahmen dieser Arbeit zitierten Untersuchungen ist die Vergleichbarkeit dadurch eingeschränkt, daß differierende Versuchsansätze und Methoden angewandt wurden. Trotzdem läßt sich zusammenfassend aus den Ergebnissen der vorhandenen Literatur ein Trend zur Verbesserung und Stabilisierung besonders der Thrombozytenfunktionen unter der Behandlung mit Clofibrat feststellen. Insbesondere ist dabei auf die Ergebnisse von GILBERT und MUSTARD (18), MURPHY und MUSTARD (32) sowie ROBINSON und LEBEAU (40) hinzuweisen.

Bei der Untersuchung der Thrombozytenaggregationsneigung mit dem Plättchenagglutinationstest (PAT) nach BREDDIN stimmen unsere Ergebnisse mit denen von BREDDIN (7) überein, besonders was die allgemein verstärkte Aggregationsneigung bei Patienten mit obliterierenden Arteriopathien angeht. Auch in der neueren Arbeit von SCHMÖTZER (43) finden sich entsprechende Ergebnisse.

Deutliche Unterschiede zwischen den Wirkungen der beiden zur Anwendung gekommenen Medikamente bei den jeweilig vergleichbaren Gruppen lassen sich beim PAT nicht feststellen und auch statistisch nicht sichern. Unter der Behandlung sowohl mit Clofibrat als auch mit Clofibrat + Magnesium-Drotat findet sich bei den Gruppen A und B, d.h. bei den Patienten mit obliterierenden Arteriopathien, gleichermaßen ein leichter Anstieg der Mittelwerte des PAT, wobei statistisch gesehen solche Bewegungen in der Zeit noch im Bereich des Versuchsfehlers liegen.

Unseren Untersuchungen beim PAT entsprechen am ehesten diejenigen von BARTH und KOMMERELL (2) sowie SCHMÖTZER (43), bei denen es ebenfalls zu einer leichten, nicht signifikanten Zunahme der Thrombozytenaggregation gekommen ist.

Wie schon von BREDDIN (6) festgestellt, verlaufen die Entwicklungen beim Plättchenadhäsionsindex (PAI) parallel zu denen beim PAT. Auch hier findet sich bei unseren Ergebnissen entsprechend zu denen von BREDDIN (6), MURPHY und MUSTARD (32) sowie

SCHMÖTZER (43) bei allen Patienten mit obliterierenden Arteriopathien eine gesteigerte Adhäsivität der Thrombozyten schon vor Beginn der Behandlung. MURPHY und MUSTARD (32) haben in diesem Zusammenhang auch eine verkürzte Halbwertszeit und einen gesteigerten Thrombozytenumsatz gefunden, was später in einer Untersuchung von GILBERT und MUSTARD (18) bestätigt wurde.

Da jugendliche Thrombozyten eine deutlich stärkere Adhäsivität und Aggregationsneigung zeigen, ließe sich der pathologische PAI bei manifester Arteriosklerose vom erhöhten Thrombozytenumsatz, d.h. der verstärkten Neubildung von Thrombozyten, her erklären.

Unter der Behandlung sowohl mit Clofibrat wie mit Clofibrat + Mg - Orotat zeigt sich auch beim PAI wiederum nur bei den Patienten mit Angiopathien eine Bewegung in der Zeit; hier allerdings in Form einer deutlichen Abnahme der anfangs bei beiden Gruppen pathologischen PAI - Werte, jedoch ohne daß sich diese völlig normalisieren würden.

In diesem Zusammenhang ist der schon beim PAT angeführte Mechanismus der verstärkten Thrombozytenneubildung ebenfalls ursächlich zu diskutieren.

GILBERT und MUSTARD (18) fanden unter Clofibrat-Behandlung bei Arteriosklerotikern signifikante Verringerungen des Thrombozytenumsatzes sowie eine verlängerte Thrombozytenlebensdauer, die sich daraus ergebende Verminderung der Zahl der jugendlichen Thrombozyten wäre damit eine mögliche Ursache

auch für die Abnahme der Thrombozytenadhäsivität.

Für die Thrombozytenaggregation tritt dieser Mechanismus in unseren Ergebnissen nicht gleichermaßen in Erscheinung, bei SCHMÖTZER (43) ergeben sich sogar widersprüchliche Befunde, d.h. Anstieg der PAT - Werte unter Behandlung mit Clofibrat.

REIMERS (38), GILBERT und MUSTARD (18) sowie MURPHY und MUSTARD (32) fanden bei Arteriosklerotikern deutlich erhöhte mittlere Thrombozytenzahlen im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen, was sich mit unseren Befunden deckt, allerdings liegen diese Werte immer noch im Bereich der Norm für das plättchenreiche Plasma.

Unter der Behandlung sowohl mit Clofibrat als auch mit Clofibrat + Mg - Orotat ergeben sich bei unseren Patienten mit obliterierenden Arteriopathien signifikante Zunahmen der Thrombozytenzahlen in beiden Gruppen. Hierzu finden sich entsprechende Ergebnisse bei CARSON (9), GILBERT und MUSTARD (18) sowie SCHMÖTZER (43) - jeweils unter Clofibrat-Einnahme. CARSON und GILBERT und MUSTARD führen diesen Effekt beide auf den gleichen von MURPHY und MUSTARD (32) beschriebenen Mechanismus der verstärkten Thrombozytenneubildung zurück. Dabei würde dem Clofibrat eine den Thrombozytenumsatz stabilisierende Wirkung zukommen, d.h. durch die längere Lebensdauer der Thrombozyten unter der Clofibratwirkung wären die dabei auftretenden steigenden Thrombozytenzahlen zu erklären. Allerdings läßt sich in die-

dem Zusammenhang noch nichts über den spezifischen Ansatzpunkt dieser stabilisierenden Funktion des Clofibrat an den Thrombozyten von Patienten mit manifesten Angiopathien aussagen.

Über den signifikanten Anstieg der Thrombozytenzahlen bei den Gruppen A und B hinaus ist aber auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten vorhanden, wobei in der mit Clofibrat behandelten Gruppe (A) ein stärker ausgeprägter Effekt im Sinne eines Anstiegs der Thrombozytenzahlen zu verzeichnen ist als in der Gruppe B, der Clofibrat + Mg-Orotat verabreicht worden war. Ob es sich hier um einen Clofibrat - dosisabhängigen Effekt handelt (das reine Clofibrat - Präparat enthält 10% mehr Clofibrat als das Kombinationspräparat), oder ob es sich dabei um eine dem Clofibrat antagonistische Wirkung der Orotsäure handelt, läßt sich aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht entscheiden, hier könnten weitere gezieltere Untersuchungen vielleicht Klärung bringen.

Bei der Untersuchung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel konnten lediglich bei den Patienten mit manifester Hyperlipidämie Normalisierungstendenzen unter der Behandlung sowohl mit Clofibrat als auch mit Clofibrat + Mg-Orotat festgestellt werden. Insbesondere bei den Triglyceriden ergaben sich bei beiden Medikamenten Reduzierungen der pathologischen Blutspiegel unter der 35 - täglichen Einnahme, ohne daß jedoch eine völlige Normalisie-

rung erreicht worden wäre. Bei beiden Gruppen kam es nach Absetzen der Medikamente wieder zum Ansteigen der Triglyceridwerte, besonders ausgeprägt in der nur mit Clofibrat behandelten Gruppe (A).

SCHMÜTZER (43) hat in ihren Untersuchungen entsprechende Befunde erhoben, wobei in diesem Zusammenhang das aus der Pharmakologie bekannte 'Rebound' - Phänomen für die Befunde im Auslaßversuch zu diskutieren ist.

Für die mit Clofibrat behandelten Patienten decken sich hier unsere Ergebnisse mit denen der Voruntersucher ((10), (13), (18), (25), (26), (28), (32), (40), (42), (45), (46), (48)), insbesondere auch was die ausgeprägteren Effekte auf die Triglyceride bei den Patienten mit Hyperlipidämien vom Typ IV angeht - (26), (42), (46). Lediglich bei den Triglyceridspiegeln der Gruppen C und D wäre eine unterschiedliche Wirkung der beiden Medikamente zu diskutieren. Die stärkere Senkung der Triglyceride unter Behandlung mit dem Kombinationspräparat Clofibrat + Mg-Drotat und deren weniger ausgeprägter erneuter Anstieg nach Absetzen des Medikaments könnten für eine deutlichere und anhaltendere Wirkung des Kombinationspräparats im Sinne eines Synergismus von Clofibrat und Magnesium - Drotat sprechen, wofür sich auch aus den Untersuchungen von KELLEY (22), WINDMUELLER (51) und insbesondere VILLANYI (49) Anhaltspunkte bieten. Allerdings ist wohl der Einwand berechtigt, daß in der vorliegen-

den Arbeit besonders bei den Triglyceridwerten einerseits die Inhomogenität der relativ kleinen Versuchsgruppe zu groß ist, und daß andererseits lediglich eingeschränkte Vergleichsmöglichkeiten zu den entsprechenden Untersuchungen bestehen. Aus diesen Gründen können Schlußfolgerungen für das Kombinationspräparat Clofibrat + Mg-Orotat, wie sie oben angedeutet wurden, nicht als eindeutig gesichert angesehen werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

I. Ziel der Untersuchung ist die Beantwortung der Frage nach unterschiedlichen Wirkungen der beiden zur Anwendung gekommenen Medikamente Clofibrat und Clofibrat + Magnesium - Orotat auf die Thrombozytenfunktionen, die Thrombozytenzahlen sowie die Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Blut.

Auf die Rolle der Thrombozyten im Zusammenhang der Pathogenese der Arteriosklerose, auf die Methoden zur Untersuchung der Thrombozytenfunktionen und schließlich auf die Pharmakologie der angewendeten Medikamente wird besonders hingewiesen.

II. Verwendet wurden zur Untersuchung der Thrombozytenfunktionen der Plättchenagglutinationstest (PAT) und der Plättchenadhäsionsindex (PAI), beide nach BREDDIN.

Die Thrombozytenzahlen wurden nach der Methode von DERLATH bestimmt.

Die Werte von Cholesterin und Triglyceriden im Blut wurden mit Hilfe der von ANTONIS beschriebenen Methode gewonnen.

In einem Einfachblind-Versuch konnten von 48 Patienten nach Ausfällen in allen Gruppen schließlich die Werte von 31 Patienten statistisch ausgewertet werden. Die Aufteilung erfolgte nach einem Zufallscode in vier Gruppen :

- A - 8 Patienten mit obliterierender Arterio-
pathie unter Behandlung mit Clofibrat
- B - 10 Patienten mit obliterierender Arterio-
pathie unter Behandlung mit Clofibrat +
Magnesium - Orotat
- C - 7 Patienten mit obliterierender Arterio-
pathie und Hyperlipidämie unter Behand-
lung mit Clofibrat
- D - 6 Patienten mit obliterierender Arterio-
pathie und Hyperlipidämie unter Behand-
lung mit Clofibrat + Magnesium - Orotat

Die Messungen wurden jeweils in der Vor-
periode, am 2., 8. und 35. Tag der Medika-
menteneinnahme und im Auslaßversuch 1 Woche
nach Absetzen der Medikamente durchgeführt.

Die statistische Auswertung der gewonnenen Da-
ten fand mit Hilfe der Varianzanalyse statt.

III. Ergebnisse

1. Beim PAT wiesen alle Gruppen schon in der Vor-
periode pathologisch erhöhte Werte auf, am aus-
geprägtesten in den Gruppen mit Angiopathien
und Hyperlipidämien.

Signifikante Veränderungen des PAT unter der
Medikation ergaben sich lediglich bei den Pa-
tienten mit Angiopathien (Gruppe A und B)
im Sinne eines Anstiegs des PAT; dies ausge-

prägender bei der mit Clofibrat behandelten Gruppe A.

Ein Unterschied zwischen den Medikamenten ließ sich statistisch nicht sichern.

2. Auch der PAI zeigte bei allen Gruppen in der Vorperiode pathologisch erhöhte Werte. Dabei lagen die Mittelwerte der Patienten mit Angiopathien (Gruppe A und B) höher als die Werte der Patienten mit Angiopathien und Hyperlipidämien (Gruppe C und D). Veränderungen im Sinne einer Abnahme des PAI, vor allem zu Beginn der Behandlung, fanden sich lediglich bei den Patientengruppen mit Angiopathien, ohne daß sich eine Signifikanz dafür sichern ließe.
3. Die Thrombozytenzahlen lagen zwar bei allen Gruppen schon in der Vorperiode und während des ganzen Untersuchungszeitraums über den Mittelwerten für gesunde Personen, jedoch noch unterhalb der oberen Normgrenze.
Für die Gruppen A und B (Angiopathien) ließ sich unter der Medikation ein signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten feststellen. Bei den Gruppen C und D (Angiopathien und Hyperlipidämien) fanden sich keine signifikanten Veränderungen unter der Behandlung.

4. In der Entwicklung der Cholesterinwerte ließ sich bei keiner der vier Gruppen ein signifikanter Effekt nachweisen.

Bei den Triglyceridwerten waren signifikante Veränderungen bei den Gruppen C und D festzustellen. Sowohl unter Behandlung mit Clofibrat (C) als auch unter Anwendung von Clofibrat + Magnesium - Drotat (D) kam es zu einer deutlichen Senkung der Triglyceridwerte, im Mittel um 75%, ohne jedoch Normwerte zu erreichen.

- IV. Für alle untersuchten Parameter läßt sich feststellen, daß keine signifikant unterschiedlichen Effekte von Clofibrat beziehungsweise dem Kombinationspräparat Clofibrat + Magnesium - Drotat nachgewiesen werden konnten.

Die beobachteten Effekte können allein auf die Wirkung von Clofibrat zurückgeführt werden. Eine Potenzierung der bekannten Clofibratwirkungen trat nicht auf.

VI. Literaturverzeichnis

1. ANTONIS, A. "Automated Techniques in Serum Lipid Analysis" Technicon International Symposium (1964)
2. BARTH, P., KOMMERELL, B. "Wirkung von Clofibrat auf die Blutgerinnung" Med. Klin. 61:1466 (1966)
3. BERRY, C., et al. "Effects of Atromid on adrenal steroid metabolism and plasma lipids" J. Atheroscl. Res. 3:380 (1963)
4. BETTEX'- GALLAND, M., LÜSCHER, E. F. in "Der Thrombozyt" Hrsgb. MARX, R. (1969)
5. BOUNAMEAUX, Y. "Deux L'accolement des plaquettes aux fibres sus-endothéliales" Thromb. Diath. Haem 6:504 (1961)
6. BREDDIN, K. "Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität" Thromb. Diath. Haem. 12:269 (1964)
7. BREDDIN, K. und J. BAUKE "Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten" Blut 11:144 (1965)
8. BREDDIN, K. "Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten" Schattauer-Verlag, Stuttgart 1968
9. CARSON, P. et al. "Effect of Atromid on platelet stickiness" J. Atheroscl. Res. 3:619 (1963)
10. CHAKRABARTI, R. et al. "Effects of Clofibrat on fibrinolysis, platelet stickiness, plasma-fibrinogen und Serum-cholesterol" The Lancet 1007 (1968)
11. DERLATH, S. "Die direkte phasenoptische Thrombozyten- und Retikulozytenzählung" zit. in 8., S. 13
12. DIGUID, J. B. "Thrombosis as a factor of pathogenesis of Atherosclerosis" Brit. Med. Bull. 11:36 (1955)
13. FITZGERALD, J. D. "Wirkungsweise und klinische Erfolge von Regelen^R" Wiener Klin. Wo. Schrift 79:716 (1967)
14. FONIO, A. " Zytologie und Physiologie der Thrombozyten" in HEILMEYER, L. U. , A. HITTMAIR Handbuch der gesamten Hämatologie I. Band Teil 1 S. 313, Urban und Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 1957
15. FREDERICKSON, D. S. "Die Hyperlipidämien differenzieren" Selecta 1:1735 (1969)

16. FREDERICKSON, D.S. "Modifizierte Normbereiche für Cholesterin und Triglyceride" in SCHETTLER, G. Fettstoffwechselstörungen, G.Thieme-Verlag Stuttgart (1971)
17. FROST, H. "Zur Pathogenese der obliterierenden Arterienprozesse" Thromb. Diath. Haem. 22:351 (1969)
18. GILBERT, J.B., J.F. MUSTARD "Effects of Atromid on platelet economy and blood coagulation" J. Atheroscl. Res. 3:623 (1963)
19. HARTMANN, K. "Hyperlipidämie in Klinik und Praxis" Bern 1970
20. HAYWARD, P.J., A.V. DAVIES et al. "Effect of Atromid on Serum-lipids and coagulation activity" J. Atheroscl. Res. 3:571 (1963)
21. HESS, H. "Neue Überlegungen zur Pathophysiologie obliterierender Angiopathien" Fortschr. d. Med. 88:833 (1970)
22. KELLEY, W.N. et al. "Effects of Orotic Acid on purine and lipoprotein metabolism in man" Metabolism 19:1025 (1970)
23. KERR, J.W. et al. "Platelet aggregation by phospholipids and free fatty acids" Lancet 1296 (1965)
24. Kirk, R.E. "Experimental Designs: Procedures for the behavioral Sciences" Brooks/Cole Publishing Co. Belmont/Cal. (1968)
25. KNÜCHEL, F. "Hyperlipidämien, Vorkommen, Bedeutung, Therapie" Med. Welt 1848 (1967)
26. KNÜCHEL, F., H. O. CHS "Einteilung der Hyperlipidämien" Med. Welt 24:1019 (1973)
27. KUSCHINSKI, G. "Angewandte Pharmakologie" G.Thieme - Verlag 1975
28. LAUBINGER, G. et al. "Die Bedeutung des Clofibrats für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen" Med. Klinik 69 (1968)
29. LYNN, F. "Cholesterol und Arteriosklerose" in Mitteilungen der Max-Planck-Gesellschaft für Biochemie 2: 99 (1972)

30. MORGENSTERN, E. et al. "Über die Wirkung von Lipidemulsionen auf Thrombozyten I"
Thromb. Diath. Haem. 22: 525 (1969)
31. MURPHY, B.F. "Hyperlipidemias" J.A.M.A. 230:1683 (1974)
32. MURPHY, E.A., J.F. MUSTARD "Coagulation tests and platelet economy in atherosclerotic and control objects"
Circulation 15: 114 (1962)
33. MUSTARD, J.F. "Blood Coagulation during alimentary lipemia with and without clinical evidence of atherosclerosis"
Canad. Med. Ass. J. 79:736 (1958)
34. MUSTARD, J.F. " Platelet functions and serum-lipids"
Canad. Med. Ass. J. 85:621 (1961)
35. MUSTARD, J.F. and MURPHY, E.A. "Effects of different dietary fast on blood coagulation, platelet economy and blood lipids" Brit. Med. J. 1651 (1962)
36. PFLEIDERER, Th. et al. "Über die Wirkung von Lipidemulsionen auf Thrombozyten II"
Thromb. Diath. Haem. 22: 513 (1969)
37. RAHLFS, V.W. und F.K. BEDALL "Die Analyse zeitabhängiger Daten in der biomedizinischen Forschung"
Int. J. Clin. Pharmacol. 3:96 (1971)
38. REIMERS, H.J. et al. "Abdominelle Koliken bei Hyperlipidämie als Folge intravasaler Gerinnung"
Med. Welt 24: 297 (1973)
39. RENZENBRINK, J. et al. "Erhöhte Aggregation der Thrombozyten bei essentieller Hyperlipidämie"
Acta Hämat. 38:95 (1967)
40. ROBINSON, R.W. und LEBEAU, R.J. "Platelet aggregation with Clofibrat" Am. J. Med. Science 253:80 (1967)
41. ROMMEL, K. et al. "Wirkungen und Nebenwirkungen der Orotsäure"
Med. Welt 1220 (1966)
42. SCHLIERF, G. et al. "Langzeitbehandlung primärer Hyperlipidämien mit Clofibrat"
Fortschritte d. Med. 88:907 (1970)

43. SCHMÜTZER, G. "Untersuchungen über die Funktion der Thrombozyten unter Therapie mit Regelan^R"
Inaugural-Dissertation, München 1971
44. SCHULZ, H. "Morphologie und Pathologie der Thrombozytenmembran" Med.Welt 23:522 (1972)
45. STRISOWER, E.H. und ADAMSON, G. "Treatment of Hyperlipidemias" Amer.J.Med. 45:488 (1968)
46. SYMONS, C. und A.de TOSZEGHI "Effect of Clofibrat on platelet stickiness" The Lancet 233 (1964)
47. TAKAHASHI, M. et al " Einfluß von Orotat auf bestimmte Stoffwechselbahnen" JikeiMed. J. 13 : 143 (1966)
48. THORP, J.M. " Effects of Clofibrate on serumlipids" J.Atheroscl.Res. 3:351 (1963)
49. VILLANYI, P. et al. "Arteriosklerose, Herzinfarkt und Blutfette - ihre therapeutische Beeinflussung durch Magnesiumorotat" Wiener Med.Wo.Schrift 76 (1970)
50. WALTON, K.W. et al. "Low-density-lipoprotein turnover in relation to atromid-Therapy" J.Atheroscl.Res. 5:396 (1963)
51. WINDMUELLER, H.G. "An Orotic-Acid induced, adenine-reversed inhibition of hepatic lipoprotein secretion in the rat" J.of Biol. Chem. 239:530 (1964)
52. WITTE, S. "Hämostase, Thrombogenese, pharmakologisch wirksame Gerinnungsprodukte" Schattauer - Verlag Stuttgart 1963
53. WYNN, V. "Observations upon the metabolic effects of Atromid" J.Atheroscl.Res. 3:361 (1963)

Lebenslauf

Am 6. August 1946 in Emmerich am Niederrhein als Sohn von Gewerbeoberlehrer Karl Heikamp und seiner Frau Maria geboren, besuchte ich nach der Volksschule das Math.-Naturwissenschaftl. Gymnasium in Dinslaken am Niederrhein, wo ich 1966 das Abitur ablegte.

Nach dem Wehrdienst begann ich 1968 das Medizinstudium in München. Dort legte ich 1970 das Physikum, Ende 1973 das Staatsexamen ab.

Von Mai 1974 bis August 74 arbeitete ich an der internen Abtlg. des Kreiskrankenhauses Dingolfing, von Oktober 74 bis Januar 75 in der Chirurg. Klinik Wolfart in München-Gräfelfing und schließlich von Februar bis Mai 1975 als Medizinalassistent in der II. Kinderabtlg. des Schwabinger Krankenhauses. Am 14. Juli 1975 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Karl Heikamp

